Оценка эффективности гемокомпонентной терапии онкогематологических больных при проведении интенсивной цитостатической терапии

ДАВААСАМБУУ БУЛГАН
АУ-ны докторын зэрэг хамгаалсан бүтээл

«Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И.Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства России» Санкт-Петербург 2015г.

Актуальность темы исследования

Тромбоцитопения – наиболее грозное осложнение в период постцитостатической аплазии костного мозга (КМ) (Паровичникова Е.Н. и соавт., 2003; Волкова М.А., 2007; Савченко В.Г. и соавт., 2012; Bundesarztekammer O. et al., 2001; Pulte D. et al., 2008).

Вместе с тем трансфузии ТК не всегда сопровождаются ожидаемым эффектом в виде прироста уровня тромбоцитов в ПК (Суворов А.Н. и соавт., 2003; Schiffer C. et al., 2001, 2007; Hod E. et al., 2008; Leal-Noval S. et al., 2011).

Выделяют несколько причин низкой эффективности переливаний ТК. В частности, недостаточное количество заготовленных тромбоцитов и/или нарушение условий их хранения. Вместе с тем следует признать, что стандартизация процедур заготовки, транспортировки, хранения и трансфузии ТК практически исключает значимую потерю и/или повреждение клеток на этих этапах.

Другая причина отсутствия ожидаемого прироста тромбоцитов после переливаний ТК обусловлена факторами, провоцирующих разрушение или избыточное потребление клеток в организме больного. Эти факторы можно распределить в 2 группы: иммунной и неиммунной природы (Doughty H. et al., 1994; Schiffer C. et al., 2001; Slichter S. et al. 2007).

Несмотря на активное внимание, уделяемое изучению иммунных механизмов, основу которых составляет аллоиммунизация к лейкоцитарным и тромбоцитарным антигенам с последующей выработкой соответствующих антител, многие вопросы остаются нерешенными. Актуальной, в частности, является проблема поиска факторов, позволяющих своевременно заподозрить вовлеченность иммуноопосредованных механизмов в разрушение тромбоцитов. Нерешенной остается проблема наиболее оптимальных сроков для поиска антилейкоцитарных (анти-HLA АТ) и антитромбоцитарных (анти-HPA АТ) антител. Не изучена сопряженность иммунных механизмов с нозологическими вариантами и активностью лейкозного процесса.

Цель исследования

Выявить факторы, ассоциированные с эффективностью трансфузий тромбоцитного концентрата, и изучить роль отдельных механизмов, принимающих непосредственное участие в формировании рефрактерности к переливаниям тромбоцитного концентрата, для оптимизации трансфузионной терапии онкогематологических больных.

Задачи исследования

1. Выявить зависимость эффективности трансфузий тромбоцитного концентрата от морфологической природы бластных клеток, прогностического варианта кариотипа и активности лейкозного процесса у больных острым миелоидным лейкозом
2. Сравнить эффективность трансфузий тромбоцитного концентрата у больных разными нозологическими вариантами при проведении трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток
3. Изучить влияние ИЛ-6 и ИЛ-10 на эффективность переливаний тромбоцитного концентрата у больных острым миелоидным лейкозом и множественной миеломой
4. Установить ассоциацию частоты обнаружения антилейкоцитарных и антитромбоцитарных антител с нозологическим вариантом, этапом лечения и отдельными клиническими показателями
5. Определить влияние антител на эффективность переливаний тромбоцитного концентрата у больных острым миелоидным лейкозом

Материалы и методы исследования

Клиническая характеристика больных

Для решения поставленной цели исследование было разбито на 2 этапа.

Первый, ретроспективный, этап был инициирован для выявления клинико-гематологических факторов, ассоциированных с эффективностью трансфузий ТК. На этом этапе было проанализировано 278 историй болезни онкогематологических больных в возрасте от 18 до 84 лет, которые получали интенсивную цитостатическую терапию в отделении гематологии, химиотерапии и трансплантация костного мозга с блоком интенсивной терапии ФГБУ РосНИИГТ

ФМБА России за период с 2003 по 2013 годы. Распределение больных по нозологическим вариантам было следующим: 209 больных ОМЛ (75,2%), 58 больных множественной миеломой (ММ) (20,9%) и 11 больных хроническими лимфопролиферативными заболеваниями (ХЛПЗ) (3,9%). Больные ОМЛ получали следующее лечение. (табл. 1).

Таблица 1. Характеристика больных, чьи данные были использованы для ретроспективного анализа

Больные	ОМЛ			ММ	ХЛПЗ
	ИР	ВДХТ	Ауто ТГСК		
N	82	116	11	58	11
Возраст, лет .	42	36	34	50	34
Медиана (разброс)	(18-84)	(18-69)	(21-39)	(27-65)	(19-59)

Для изучения роли иммунных и неиммунных факторов в формировании феномена рефрактерности к трансфузиям ТК и расшифровки механизмов, лежащих в основе неиммунных факторов, был выполнен второй, проспективный, этап исследования.Составлен график заготовки образцов ПК. Для оценки динамических изменений были определены 4 временные точки. Первая - до начала терапии (за 1-2 дня или в день начала терапии, но до введения цитостатических препаратов). Вторая - на следующий день после окончания курса ХТ. Третья - в период снижения уровня лейкоцитов ниже 1,0х109/л или абсолютного числа нейтрофилов ниже 0,5х109/л. Четвертая - в период восстановления показателей ПК, определяемого по уровню лейкоцитов ≥3,0х109/л или абсолютного числа нейтрофилов ≥0,5х109/л (или в день выписки больного из стационара). Трансфузии ТК с профилактической целью осуществляли при уровне тромбоцитов ≤10х109/л без признаков кровоточивости. Переливания с лечебной целью проводили при появлении первых признаков геморрагического синдрома или подозрении на него независимо от уровня тромбоцитов, а также при ДВС синдроме. Срок хранения ТК от момента заготовки до трансфузии больным во всех случаях не превышал 72 часов. В соответствии с заданными критериями в проспективное исследование было включено 44 больных ММ и 50 больных ОМЛ. У 11 больных ОМЛ заготовка образцов ПК выполнялась при проведении и ИР, и ВДХТ. Возраст больных был от 24 до 76 лет. Распределение больных по виду терапевтического пособия и методу проведенного исследования представлено в таблице 2.

Таблица 2. Распределение больных по нозологическому варианту и методам исследования

Методы исследования	Больные, n	Диагноз / Вид терапии		
		ОМЛ		ММ
		ИР	ВДХТ	
Анти-HLA и анти-HPA АТ	87	14	34	39
Уровень ИЛ-6 и ИЛ-10	94	14	36	44
Активность СРО/АОС	61	15	24	22

Методы исследования

Эффективность трансфузий ТК оценивали по показателю скорректированного прироста тромбоцитов через 24 часа (СПТ24ч):

$$\frac{(\text{тромбоциты в ПК ч/з 24ч после трансфузий, } 10^9/\text{л} - \text{до трансфузий, } 10^9/\text{л}) \times S}{\text{абсолютное число трансфузированных тромбоцитов, } 10^{11}}$$

где S – площадь поверхности тела в м2.

Трансфузию считали эффективной, если СПТ24ч был ≥4,5х109/л. Для выделения факторов, сопряженных с рефрактерностью к трансфузиям ТК, больных в изучаемых группах распределяли по числу эффективных переливаний. Переливания ТК считали эффективными, если показатель СПТ24часа был ≥4,5х109/л не менее чем в 50% случаев от общего числа трансфузий.

Результаты исследования

1. Эффективность трансфузий ТК

Эффективность трансфузий ТК у больных ОМЛ в период ИР

Для решения поставленной задачи случайным методом были отобраны истории болезни 82 больных в возрасте от 18 до 84 лет, медиана 42 года. Распределение ОМЛ по вариантам классификации ВОЗ было следующим. Группу с неслучайными хромосомными аберрациями составили 22 больных: 12 с транслокацией t(8;21), 6 с транслокацией t(15;17), 2 с инверсией inv(16)/t(16;16) и 2 с транслокацией t(9;11). У 4 больных был диагностирован ОМЛ с признаками дисплазии. Остальные 56 больных были включены в группу ОМЛ, у которых не выявлены неслучайные хромосомные аберрации.

На момент диагностики ОМЛ кариотип был известен у 78 из 82 больных. У 22 больных (28,2%) был нормальный кариотип. Хромосомные аберрации были выявлены у 56 больных (71,8%), включая 8 больных с 3 и более аберрациями, т.е. с комплексным кариотипом. В группу благоприятного прогноза вошли 20 больных с inv(16)/t(16;16), транслокациями t(15;17) и t(8;21). Группу неблагоприятного прогноза составили 10 больных: 8 с комплексным кариотипом и 2 с del(5)(q13q31). Остальные 52 больных, включая 4 больных с неизвестным кариотипом, были отнесены в группу промежуточного прогноза. Полная ремиссия (ПР) была достигнута у 50 больных (61,0%). Ответа не было у 26 больных (31,7%). Шесть больных (7,3%) умерли от осложнений постцитостатической аплазии КМ. В период постцитостатической миелосупрессии были констатированы следующие осложнения 2-4 степени: фебрильная нейтропения у 16 больных (19,5%), бактериальные поражения органов дыхания у 12 больных (14,6%), поражение кожи и слизистых оболочек герпетической инфекцией у 10 больных (12,2%), грибковые поражения у 10 больных

ЭРДЭМТДИЙН БҮТЭЭЛ

(12,2%), бактериальный сепсис у 6 больных (7,3%). Геморрагические осложнения 2-4 степени имели место у 22 больных (26,8%). Это были носовые кровотечения (6 больных), макрогематурия (6 больных), метроррагия (6 больных) и желудочно-кишечные кровотечения (4 больных).

Содержание тромбоцитов в ПК до начала трансфузионной терапии было в диапазоне от 5 до 51x109/л, медиана 16x109/л. За время проведения ИР больные получили от 4 до 21 переливания ТК, медиана 10. Всего 82 больным было проведено 908 трансфузий, при этом в 806 случаях (88,8%) был использован ТК, приготовленный методом дискретного афереза. Из общего числа трансфузий 58,5% были неэффективными, т.е. через 24 часа после окончания переливаний прирост уровня тромбоцитов в ПК был ниже 4,5x109/л. Установлено, что при переливании ТК, приготовленного методом автоматического афереза, число эффективных трансфузий было значимо больше, чем при переливаниях ТК ,заготовленного методом дискретного афереза: 56,9% против 39,5%, соответственно; p=0,017. Из 82 больных у 42 эффективными были ≥50% трансфузий и у 40 эффективными были <50% переливаний ТК. При статистическом анализе не выявлено значимых различий между больными этих групп по возрасту, вариантам классификации ВОЗ, прогностическим вариантам кариотипа и характеру ответа на ИР.

Вместе с тем в группе с эффективностью ≥50% переливаний ТК было больше больных с миелоидной природой бластных клеток (M1 и M2 варианты по классификации FAB): 30 против 4; p=0,029. Напротив, в группе больных с эффективностью <50% трансфузий было больше больных с бластными клетками моноцитарной природы (M4 и M5 варианты по классификации FAB): 22 против 14; p=0,001. Другим отличительным признаком больных с эффективностью <50% трансфузий ТК была большая частота токсических осложнений 2-4 степени: 80,0% против 52,4%; p=0,062. При корреляционном анализе не выявлено зависимости эффективности переливаний ТК от возраста (p=0,948), прогностического варианта кариотипа (p=0,787), характера ответа на ИР (p=0,294) и частоты токсических осложнений 2-4 степени (p=0,064). Вместе с тем обнаружена взаимосвязь эффективности трансфузий с морфологическим вариантом ОМЛ: r=0,337; p=0,031, основу которой составляет более низкая частота эффективных переливаний у больных M4 и M5 вариантами, чем у больных M1 и M2 вариантами.

Одновременно обнаружена тенденция к ухудшению общей выживаемости (ОВ) больных, у которых содержание тромбоцитов в ПК до начала переливаний ТК было ≤10x109/л: 6,5 месяцев против 10 месяцев у больных с уровнем тромбоцитов >10x109/л; p=0,049. Из 18 больных с низким исходным уровнем тромбоцитов при дальнейшем наблюдении у 10 был констатирован резистентный вариант и у 2 рецидив заболевания (рис. 1).

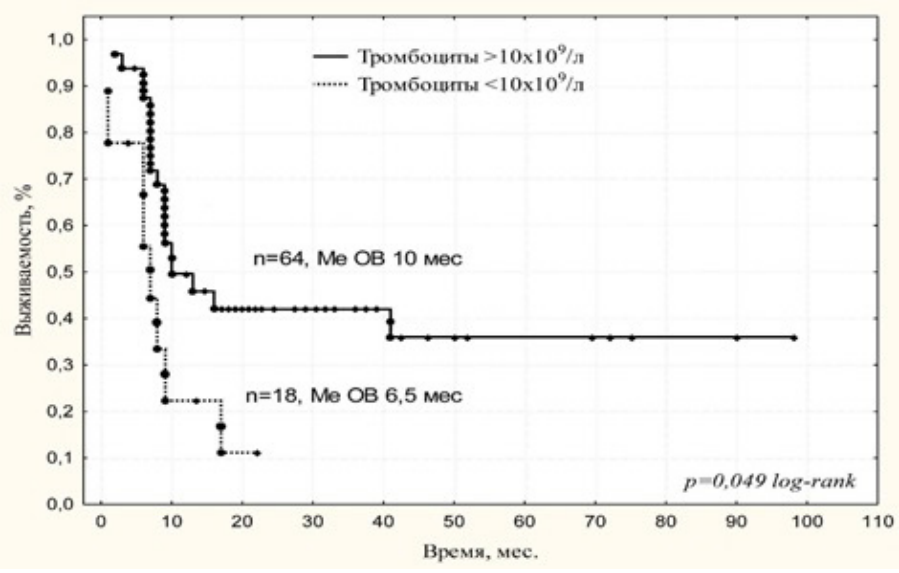


Рис. 1. Общая выживаемость больных ОМЛ и уровень тромбоцитов в ПК до начала трансфузий ТК

Эффективность трансфузий ТК у больных ОМЛ при проведении курса ВДХТ

Для данного анализа случайным методом были отобраны истории болезни 116 больных ОМЛ, в возрасте от 18 до 69 лет (медиана 36 лет). По вариантам классификации ВОЗ распределение ОМЛ было следующим. Группу с неслучайными хромосомными аберрациями составили 26 больных: 14 больных с транслокацией t(8;21), 6 с транслокацией t(15;17), 4 с инверсией inv(16) и 2 больных с транслокацией t(9;11). Другие 90 больных вошли в группу, характеризующуюся отсутствием неслучайных хромосомных аберраций, включая 8 больных ОМЛ без созревания, 52 с созреванием, 12 миеломонобластным, 14 монобластным и 4 больных эритроидным лейкозом. По статусу ОМЛ на момент начала ВДХТ у 94 больных (81,0%) была констатирована ПР. Для этих больных ВДХТ была консолидирующим курсом. У 22 больных (19,0%) была верифицирована активная стадия с количеством бластных клеток в КМ более 5,0%

(резистентный вариант). Для этой группы больных ВДХТ была терапией по преодолению резистентности лейкозных клеток к стандартным дозам цитостатиков. Из 94 больных в ПР двое умерло в период постцитостатической аплазии КМ. У остальных 92 больных восстановление показателей ПК (лейкоциты ≥3,0х109/л и/или абсолютное число гранулоцитов ≥1,0х109/л) наступило в сроки от 15 до 20 дней. Из 22 больных с резистентными вариантами ПР была достигнута у 10 больных (45,5%). Больные получили от 2 до 31 переливания ТК. Всего было выполнено 824 трансфузии, включая 664 трансфузии ТК (80,6%) заготовленного методом дискретного афереза.

Число эффективных переливаний составило 54,9%. При этом не выявлено значимого различия в частоте эффективных трансфузий в зависимости от использованного метода заготовки ТК: 56,0% переливаний ТК, заготовленного методом дискретного афереза, и 60,0% трансфузий ТК, заготовленного методом автоматического афереза; p=0,519. Вместе с тем установлено, что в группе больных ОМЛ с неслучайными хромосомными аберрациями (классификация ВОЗ) не было ни одного случая, когда число эффективных переливаний ТК было <50%. Среди больных с резистентным ОМЛ число случаев с эффективностью ≥50% трансфузий ТК было значимо меньше, чем в группе больных, которым ВДХТ проводилась как этап консолидации: 13,3% и 86,7%, соответственно; p=0,041. При анализе показателей, которые могли бы оказать негативное влияние на эффективность переливаний ТК, не установлено значение возраста (p=0,235), FAB (p=0,314) и ВОЗ варианта ОМЛ (p=0,981). В то же время выявлены корреляционные связи с 1. активностью заболевания, т.е. наличием или отсутствием ПР на момент инициации ВДХТ; r=0,267; p=0,042 и 2. вариантом прогноза по шкале ELN; r=0,263; p=0,045. Выявлено, что медиана ОВ больных в группах с эффективностью <50% переливаний ТК составила 9 месяцев. Этот показатель значимо хуже, чем у больных с эффективностью ≥50% трансфузий ТК, у которых медиана ОВ не была достигнута; p=0,008 (рис. 2).

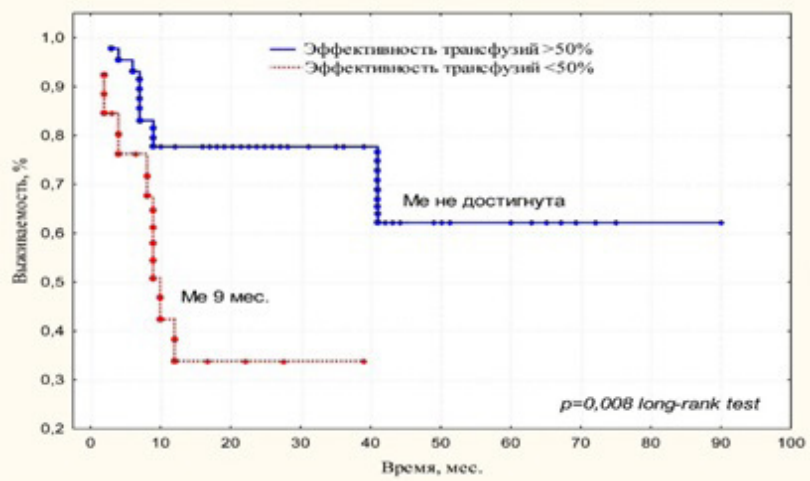


Рис. 2. Общая выживаемость больных ОМЛ в зависимости от числа эффективных переливаний ТК во время курса высокодозной химиотерапии

Эффективность трансфузий ТК и АутоТГСК

Для данного анализа случайным методом были отобраны 80 историй болезни, включая 11 больных ОМЛ, 11 больных ХЛПЗ и 58 больных ММ. Медиана возраста больных составляла 34 года (21-39), 34 года (19-59) и 50 лет (27-65), соответственно. Установлено значимое различие по частоте трансфузий ТК в группах больных с разными нозологическими вариантами. Наибольшее число трансфузий (медиана) было у больных ОМЛ и наименьшее у больных ММ: 6 (4-54), 5(3-29) и 3 (1-23), соответственно; p=0,028. Напротив, частота эффективных трансфузий была выше у больных ХЛПЗ, чем у больных ОМЛ и ММ: 90,9%, 79,3% и 63,6%, соответственно; p=0,038. При анализе корреляционных связей не выявлена связь эффективности переливаний ТК с возрастом больных. Вместе с тем у больных ММ выявлена тенденция к увеличению числа эффективных трансфузий в случае достижения полного ответа на момент инициации режима кондиционирования (p=0,044) и укорочения периода приживления аутотрансплантата (≤ или >14 дней; p=0,066). У больных ОМЛ и ХЛПЗ сроки приживления аутотрансплантата (по уровню тромбоцитов в ПК) не влияли на эффективность трансфузий ТК.

Эффективность трансфузий ТК и уровень интерлейкинов у больных ОМЛ

При сравнении показателей больных с разной эффективностью трансфузий ТК установлено значимое различие в уровне ИЛ-6 еще до начала ХТ. В группе больных, у которых основная часть переливаний была неэффективной, уровень ИЛ-6 был выше значений больных с эффективностью ≥50% трансфузий: 48,8±37,1 против 20,1±12,5 пг/мл; p=0,036. Следует предположить, что данный феномен отчасти отражает активность болезни. Так, если в первой группе преобладали больные с избыточным содержанием бластных клеток в КМ (12 из 20; 60,0%), то в группе с эффективностью ≥50% трансфузий активная стадия имела место только у 8 из 30 больных (26,7%); p=0,045. Значимое различие между группами сохраняется и непосредственно после окончания курса ВДХТ. В

ЭРДЭМТДИЙН БҮТЭЭЛ

последующий период различие не достигает значимых величин (рис. 3). Тем не менее выявлена зависимость эффективности трансфузий ТК от уровня ИЛ-6 в период постцитостатической аплазии КМ: r=-0,397; p<0,05, которая отражает большую частоту случаев с высоким уровнем ИЛ-6 среди больных с эффективностью <50% трансфузий. Отсутствие влияния уровня ИЛ-10 на эффективность переливаний ТК подтверждено результатом корреляционного анализа (данные периода постцитостатической аплазии КМ): r=-0,278; p>0,05.

Эффективность трансфузий, анти-HLAи анти-HPA антитела

Эффективность трансфузий и частота обнаружения антител у больных ОМЛ

В исследование включено 48 больных, включая 26 женщин. Возраст от 27 до 76 лет, медиана 42 года. Индукционную ХТ получали 14 больных, ВДХТ (консолидация) 34 больных. Количество трансфузий ТК варьировало от 2 до 11, медиана 5. Эффективность ≥50% трансфузий была констатирована у 26 больных, а эффективность <50% у 22 больных. При первичном обследовании, т.е. при поступлении в клинику и до начала трансфузионной терапии, анти-HPA АТ не выявлены ни в одном случае. В постцитостатическом периоде после курса ИР анти-HPA АТ обнаружены у 6 больных (42,9%).

Анти-HLA АТ I и II классов в дебюте заболевания выявлены у 6 больных. В двух случае были обнаружены АТ I и II классов, в 4 – только АТ II класса. Все 6 больных были женщинами с указанием в анамнезе на две или три беременности. При последующем наблюдении анти-HLA АТ были выявлены еще у 6 больных: у 4 больных I и II классов и у 2 больных только I класса. Таким образом, анти-HLA АТ были находкой у 12 больных (85,7%). В целом же у всех 14 больных, получавших ИР и включенных в данное исследование, были выявлены АТ (анти-HPA и анти-HLA). При проведении ВДХТ анти-HPA АТ были обнаружены у 12 больных (35,3%): у 4 до начала и у 8 во время курса. Анти-HLA АТ были выявлены у 18 больных (52,9%): у 12 больных I класса и у 6 больных II класса. У 6 больных АТ были выявлены перед началом курса ВДХТ и у 10 при последующем наблюдении. В целом АТ (анти-HPA и анти-HLA I и II классов) были выявлены у 20 больных (58,8%) (табл. 3).

При сравнительном анализе было установлено, что антитела (всех видов) были более частой находкой у больных при проведении курса ИР, чем высокодозной консолидации: 100,0% против 58,8%, соответственно; p=0,045 (табл. 3). Анти-HPA и анти-HLA АТ обнаруживались как у больных с эффективностью ≥50% трансфузий ТК, так и с эффективностью <50% трансфузий ТК. В группе больных с эффективностью <50% трансфузий частота обнаружения анти-HPA и анти-HLA АТ I класса была значимо выше, чем у больных с эффективностью ≥50% трансфузий: анти-HPA АТ у 14 (63,6%) и 4 (15,4%) больных, соответственно; p=0,015; анти-HLA АТ I класса у 20 (90,9%) и 2 (7,7%) больных, соответственно; p=0,000. Частота выявления анти-HLA АТ II класса между группами больных с разной эффективностью трансфузий не различалась: 10 (45,5%) и 6 (23,1%) больных, соответственно; p=0,246. Обнаружена зависимость эффективности трансфузий ТК от анти-HPA АТ (r=-0,496; p=0,014) и анти-HLA АТ I класса (r=-0,832; p=0,0001). Выявлено снижение эффективности трансфузионной терапии от числа обнаруживаемых АТ. Так 1 из 3 изучаемых видов АТ (анти-HPA, анти-HLA I класса или анти-HLA II класса) был обнаружен у 12 из 26 больных с эффективностью ≥50% трансфузий ТК и только у 2 из 22 больных с эффективностью <50% трансфузий: 46,2% против 9,1%; p=0,046. Напротив, одновременно 2 или 3 вида АТ были выявлены у 20 больных с эффективностью <50% и ни у одного из больных с эффективностью ≥50% трансфузий: 90,9% против 0%; p=0,0001.

Эффективность трансфузий и частота обнаружения антител у больных ММ

Проанализированы данные 39 больных, из которых 24 женщины, в возрасте от 32 до 65 лет. Больные получили от 1 до 5 трансфузий. У 33 больных эффективными были ≥50% трансфузий ТК, у 6 больных – <50%. Антитела выявлены у 21 больного (53,8%), включая 9 мужчин и 12 женщин. Различия в возрасте (Me) больных с и без АТ не было: 56 (32-65) и 49 (47-56) лет, соответственно. Анти-HPA АТ были выявлены у 6 больных (15,4%). При этом у 2 больных АТ были лабораторной находкой до начала режима кондиционирования. У других 4 больных АТ выявлены в процессе лабораторного мониторинга. Анти-HLA АТ были находкой у 15 больных (38,4%). Антитела I класса обнаружены у 6 больных и антитела II класса у 9 больных. Во всех случаях АТ были обнаружены перед проведением АутоТГСК. Ни у одного из больных не было сочетания АТ обоих классов. Анти-HPA АТ были определены у всех 6 больных с эффективностью <50% переливаний. Ни у одного из 33 больных с эффективностью ≥50% трансфузий данный вид АТ не выявлен. Анти-HLA АТ I и II класса были выявлены у 6 (28,2%) и 9 (27,3%) больных с эффективностью ≥50% трансфузий ТК. Ни у одного из 6 больных с эффективностью менее 50% переливаний не выявлены АТ I и II класса. Не установлена корреляционная связь между частотой эффективных трансфузий ТК и обнаружением АТ.

Выводы

1. Эффективность трансфузий тромбоцитного концентрата онкогематологическим больным зависит от совокупности иммунных и неиммунных факторов.
2. У больных острым миелоидным лейкозом неиммуными факторами, сопряженными с низкой эффективностью трансфузий тромбоконцентрата, являются: морфологическая природа бластных клеток (при индукционной терапии неэффективные переливания чаще у больных с моноцитарной природой бластных клеток; p=0,001), прогностический вариант кариотипа (при высокодозной химиотерапии неэффективные переливания чаще у больных с неблагоприятным кариотипом; p=0,036),

активность лейкозного процесса (при высокодозной терапии неэффективные переливания чаще у больных, у которых не достигнута полная ремиссия; p=0,041).

3. При трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток эффективность трансфузий тромбоцитного концентрата ассоциирована с видом онкогематологического заболевания. Частота эффективных переливаний выше у больных хроническими лимфопролиферативными заболеваниями, чем у больных острым миелоидным лейкозом и множественной миеломой (90,9%, 79,6% и 63,6%, соответственно; p=0,038).
4. Снижение эффективности трансфузий тромбоцитного концентрата у больных острым миелоидным лейкозом и множественной миеломой сопряжено с повышенным уровнем ИЛ-6 и не зависит от концентрации ИЛ-10. У больных острым миелоидным лейкозом с эффективностью <50% переливаний высокий уровень ИЛ-6 определяется еще до начала курса химиотерапии (49,2±32,8 против 24,2±22,7 пг/мл у больных с эффективностью ≥50% переливаний; p=0,036). У больных множественной миеломой с эффективностью <50% трансфузий уровень ИЛ-6 в период постцитостатической аплазии костного мозга почти в 2 раза превышает соответствующий показатель у больных с эффективностью ≥50% переливаний (24,0±8,8 против 14,5±6,3 пг/мл; p=0,039).
5. Вероятность обнаружения антилейкоцитарных и антитромбоцитарных антител выше у больных острым миелоидным лейкозом, чем у больных множественной миеломой (70,8% против 53,8%). У больных острым миелоидным лейкозом частота обнаружения антител выше на этапе индукции ремиссии, чем при последующей высокодозной химиотерапии (100,0% против 58,8%; p=0,045). При диагностике острого миелоидного лейкоза анти-HLA антитела чаще выявляются у женщин с указанием в анамнезе на беременность.
6. Обнаружение у больных острым миелоидным лейкозом анти-HPA и анти-HLA антител I и II класса не всегда ассоциировано с отсутствием прироста тромбоцитов после трансфузий тромбоцитного концентрата. Вероятность иммуноопосредованного механизма рефрактерности к трансфузиям тромбоцитного концентрата выше при обнаружении 2 и более антител (p=0,0001).

Практические рекомендации

1. При назначении больным острого миелоидного лейкоза индукционного курса “7+3” или курса химиотерапии с введением цитарабина в разовой дозе ≥1,0 г/м2 необходимо планировать больший объем трансфузий тромбоконцентрата в случае моноцитарной природы бластных клеток (индукция ремиссии), неблагоприятного варианта кариотипа или отсутствия полной ремиссии (высокодозная химиотерапия).
2. Обязательным элементом лабораторного мониторинга за больными острым миелоидным лейкозом на этапах интенсивной цитостатической терапии должно быть комплексное изучение анти-HPA и анти-HLA антител I и II класса.
3. При планировании объема трансфузионной терапии во время трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток следует учитывать вид и активность онкогематологического заболевания.

Список научных работ, опубликованных в рецензируемых научных изданиях:

1. **Davaasambuu B**. Prognostic significance of RBC transfusions’ volume infused during the first induction chemotherapy to patients with the novo acute myeloid leukemia (AML) / B. Davaasambuu, S.V. Gritsaev // Haematologica. – 2013. – Vol. 98 (Suppl. 1). – P. 533.
2. **Davaasambuu B.** The effectiveness of platelets transfusoions in patients with de novo acute myeloid leukemia (AML) during induction chemoyherapy (IC) / B. Davaasambuu, S.V. Gritsaev // Haematologica. – 2013. – Vol. 98 (Suppl. 1). – P. 193.
3. **Davaasambuu B.** The effectiveness of platelet transfusions during autologous stem cell transplantation / B. Davaasambuu, S.V. Gritsaev, A.A. Kuzajeva, I.M. Zapreeva, A.V. Chechetkin // Bone Marrow Transplantation. – 2014. – Vol. 49 (Suppl. 1). – P. 480.
4. **Davaasambuu B.** The effectiveness of platelets transfusions and oxidative stress in patients with acute myeloid leukemia during induction chemotherapy / B. Davaasambuu, S.V. Gritsaev, L.P. Ribakova, L.R. Aleksanyan, S.I. Kapustin, A.V. Koloskov, A.V. Chechetkin // Haematologica. – 2014. – Vol. 99, (Suppl. 1). – P. 759.
5. **Davaasambuu B**. The influence of anti-human leukocytes antibodies I and II class on platelets transfusions effectiveness in patients whith oncohematological disorders / B. Davaasambuu, S.V. Gritsaev, T.V. Glazanova, L.N. Bubnova, A.V. Chechetkin // Haematologica. – 2014. – Vol. 99 (Suppl. 1). – P. 761 – 762.